

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
17. Oktober 2002 (17.10.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/080905 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/40**, (74) Gemeinsamer Vertreter: **MERCK PATENT GMBH**,
A61P 13/10 Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP02/02756** (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
(22) Internationales Anmeldedatum: 13. März 2002 (13.03.2002) CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
(25) Einreichungssprache: Deutsch MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch YU, ZA, ZW.
- (30) Angaben zur Priorität: 101 16 978.7 5. April 2001 (05.04.2001) DE (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von*
US): **MERCK PATENT GMBH** [DE/DE]; Frankfurter
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).
- (72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **JACOB, Jutta**
[DE/DE]; Schifferstr. 23, 55130 Mainz (DE). **WEBER,**
Frank [DE/DE]; Alsfelder Str. 2, 63128 Dietzenbach
(DE). **BARTOSZYK, Gerd** [DE/DE]; Kreuzstrasse
57, 64331 Weiterstadt (DE). **SEYFRIED, Christoph**
[DE/DE]; Mathildenstr. 6, 64342 Seeheim-Jugenheim
(DE).
- Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

WO 02/080905 A1

(54) Title: KAPPA OPIATE AGONISTS FOR THE TREATMENT OF BLADDER DISEASES

(54) Bezeichnung: KAPPA-OPIATAGONISTEN FÜR DIE BEHANDLUNG VON ERKRANKUNGEN DER BLASE

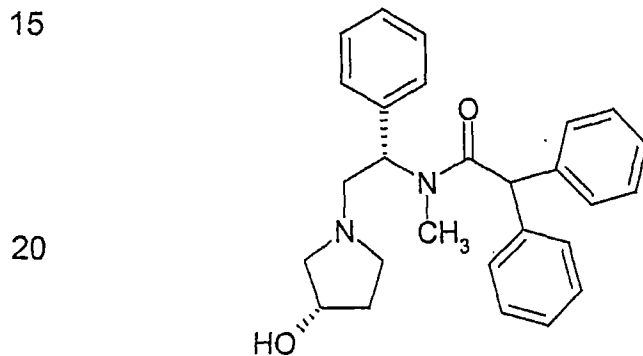
(57) Abstract: The invention relates to the use of a medicament n-methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamide or one of the pharmacologically acceptable salts thereof for the production of medicament formulations for the treatment of bladder diseases, particularly irritable bladder syndrome and the pains associated therewith.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung des Arzneimittels N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid oder eines seiner pharmakologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung von Arzneimittelformulierungen zur Behandlung von Erkrankungen der Blase, insbesondere der Reizblase und der damit verbundenen Schmerzen.

Kappa-Opiatagonisten für die Behandlung von Erkrankungen der Blase

5 Die Erfindung betrifft die Verwendung des Arzneimittels N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid oder eines seiner pharmakologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung von Arzneimittelformulierungen zur Behandlung von Erkrankungen der Blase, insbesondere der Reizblase und der damit verbundenen
10 Schmerzen.

Der Arzneimittelwirkstoff N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid (Asimadolin)



25 seine pharmakologisch unbedenklichen Salze und ein Verfahren zur Herstellung ist in US 5,532,266 (Beispiel 1) beschrieben.
Der Arzneimittelwirkstoff N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid, insbesondere dessen Hydrochlorid, wirkt analgetisch, antiinflammatorisch, antiasthmatisch,
30 diuretisch, antikonvulsiv, neuroprotektiv und antitussiv und ist als Kappa-Opiatagonist insbesondere geeignet für die Behandlung einer entzündungsbedingten Hyperalgesie, zur Behandlung von Hirnödemen, bei Unterversorgungszuständen (Hypoxie), Schmerzzuständen, sowie zur
35 Minderung der Folgeschäden einer Ischämie.

Die Verwendung von N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid oder dessen pharmakologisch unbedenklichen Salzen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von entzündlichen Darmerkrankungen und der damit verbundenen Krankheitssymptome, zur Behandlung von starken Schmerzen, insbesondere von Schmerzüberempfindlichkeiten auftretend bei Rückenleiden, Brandverletzungen, Sonnenbrand und rheumatischen Erkrankungen sowie zur Behandlung von postoperativen Schmerzen sowie des häufig nach Abdominaloperationen auftretenden Ileus sind in der EP 0 752 246 offenbart.

N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid oder eines der pharmakologisch unbedenklichen Salze ist ebenfalls geeignet zur Behandlung von funktionellen Magen-Darm-Erkrankungen, die mit Schmerzen und/oder einer vermehrten oder verminderten Peristaltik einhergehen, insbesondere des Irritable Bowel Syndroms oder zur Behandlung der nicht mit einem Ulkus verbundenen Dyspepsie, Obstipation, insbesondere opioid-induzierte Obstipation, von Arthritis, Migräne, Psoriasis oder anderen juckenden Hauterkrankungen, Dysmenorrhoe und Fibromyalgia.

Es war Aufgabe der Erfindung, eine pharmazeutisch wirksame Verbindung zur Verfügung zu stellen, die in der Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen der Blase, insbesondere der Reizblase, auch irritable bladder, Zytalgi, Zystalgie, Neuralgia vesicae oder Blasenneurose genannt, einsetzbar und wirksam sind, die gleichzeitig die mit dieser Erkrankung verbundenen Schmerzen lindern und die Erkrankung heilen.

Der Begriff Reizblase steht für einen vor allem bei Frauen vorkommenden chronischen Reizzustand des unteren Harntrakts. Symptome sind Dysurie, imperativer Harndrang, Pollakisurie, suprapubische und diffuse Schmerzen beim Sitzen. Häufig besteht eine ausgeprägte Diskrepanz zwischen

subjektiven Beschwerden und den objektiven Befunden. Häufigste Ursachen sind Störungen des psychovegetativen oder endokrinen Systems. Die Reizblase ist zu unterscheiden von anderen Krankheitsbildern, wie Harnwegsinfektionen und Veränderungen des unteren Harntrakts, Erkrankungen benachbarter Beckenorgane oder ZNS- oder Rückenmarkerkrankungen (z.B. Multiple Sklerose).

Es wurde überraschenderweise gefunden, daß der Arzneimittelwirkstoff N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid oder eines der pharmakologisch unbedenklichen Salze, insbesondere das Hydrochlorid überraschend wirksam ist zur Behandlung von Erkrankungen der Blase, insbesondere der Reizblase, trotz der bekannten diuretischen Wirkung von Asimadolin.

Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung des Arzneimittels N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid oder eines seiner pharmakologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung von Arzneimittelformulierungen zur Behandlung von Erkrankungen der Blase.

Gegenstand der Erfindung ist daher insbesondere die Verwendung des Arzneimittels N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid oder eines seiner pharmakologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung von Arzneimittelformulierungen zur Behandlung der Reizblase.

N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid oder eines seiner pharmakologisch unbedenklichen Salze kann daher zur Herstellung pharmazeutischer Präparate zur Behandlung von Erkrankungen der Blase, insbesondere der Reizblase, verwendet werden, indem man sie zusammen mit mindestens einem

Träger- oder Hilfsstoff und, falls erwünscht, mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in die geeignete Dosierungsform bringt.

5 Gegenstand der Erfindung ist daher auch eine pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid oder eines seiner pharmakologisch unbedenklichen Salze zur Behandlung von Erkrankungen der Blase.

10 Gegenstand der Erfindung ist daher insbesondere auch eine pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid oder eines seiner pharmakologisch unbedenklichen Salze zur Behandlung der Reizblase.

20 Die so erhaltenen Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin eingesetzt werden. Als Trägersubstanzen kommen organische oder anorganische Stoffe in Frage, die sich für die enterale (z. B. orale oder rektale) oder parenterale Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat und andere

25 Fettsäureglyceride, Gelatine, Sojalecithin, Kohlenhydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk oder Cellulose.

30 Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte oder Tropfen. Von Interesse sind speziell Lacktabletten und Kapseln mit magensaftresistenten Überzügen bzw. Kapselhüllen. Zur rektalen Anwendung dienen Suppositorien, zur parenteralen Applikation Lösungen, vorzugsweise ölige oder wäßrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate.

35

Die erfindungsgemäß beanspruchten Wirkstoffe können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z. B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden.

5 Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffer-
10 substanzien, Farb- und/oder Aromastoffe enthalten. Sie können, falls erwünscht, auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z. B. ein oder mehrere Vitamine.

15 N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid oder eines seiner pharmakologisch unbedenklichen Salze wird in der Regel in Analogie zu anderen bekannten, für die beanspruchte Indikation im Handel erhältlichen Präparaten verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 0,1 mg und 50 mg,
20 insbesondere zwischen 5 und 30 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0.02 und 20 mg/kg, insbesondere 0,1 und 10 mg/kg Körpergewicht.

25 Die spezielle Dosis für jeden einzelnen Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinem Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die
30 Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Im Folgenden werden Tiermodelle beschrieben, die die Wirksamkeit von Asimadolin für die Behandlung von Erkrankungen der Blase, insbesondere
35 der Reizblase belegen.

Ein Modell zur Messung des Einflusses auf die Urinausscheidung ist bei Lipschitz et. al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1943; 79: 97-110 beschrieben. Die zu untersuchende Substanz wird Ratten gegeben, denen vorher über Nacht das Futter entzogen wurde bei freiem Wasserzugang. Eine erhöhte Urinausscheidung wird provoziert durch die gleichzeitige intraperitoneale Injektion von 100 ml/kg physiologischer Kochsalzlösung. Unmittelbar nach Substanzgabe wurde die Harnblase durch leichtes Massieren des Abdomens über der Harnblase entleert. Anschliessend werden die Ratten in Metabolismuskäfigen gehalten, in denen der Urin über den Zeitraum von 6 Stunden aufgefangen wird. N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid erhöht die Urinausscheidung dosisabhängig, wobei eine 2fach höhere Urinmenge ausgeschieden wird bei der Dosis von 100 mg/kg.

In Analogie wird die Wirkung auf die Urinausscheidung bei normalen Ratten geprüft (d.h. ohne die Induktion einer erhöhten Urinausscheidung, s.o.). N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid erhöht die Urinausscheidung dosisabhängig, wobei bereits bei 30 mg/kg po eine 5,5fach höhere Urinmenge ausgeschieden wird.

Das klassische Tiermodell für die Reizblase ist beschrieben bei Ghoniem et al., Neurorol. Urodyn. 1995; 14: 657-65. Bei weiblichen Affen wird eine Reizblase durch die direkte Infusion von Azeton in die Blase induziert. Die Tiere werden in Metabolismuskäfigen gehalten, die für das kontinuierliche Monitoring der Miktion (Harnlassen) der Tiere ausgelegt sind. Über Harnflussmesser werden Frequenz, Entleerungsvolumen und Flussgeschwindigkeit des Harns kontinuierlich gemessen. Der Vergleich der Harnstoffabsorption vor und nach der Azetoninfusion zeigt, dass die Harnstoffabsorption nach Azetoninfusion drastisch erhöht ist und erst nach vier Wochen wieder den Basiswert vor der Azetoninfusion erreicht. Ferner werden in der ersten Woche nach Azetoninfusion starke Veränderungen der Blasenphysiologie beobachtet: Die Blasenleistung, gemessen in ml/cm, erniedrigt sich um fast 95%. Auch das Entleerungsverhalten ändert sich stark, wobei die Frequenz der Entleerungen stark ansteigt mit dem

Bild eines häufigen Tröpfelns und dabei mit einem um ca. 70% verminderten Entleerungsvolumen. Die systematische Verhaltensbeobachtung der Tiere über vier Wochen ergibt als Verhaltensrepertoire eine erniedrigte Frequenz allgemeiner und insbesondere sozialer Aktivitäten, während stereotype, auf sich selbst bezogene Verhaltensweisen wie sich Lausen, Kratzen, Kraulen stark zunehmen. Diese bei den Affen beobachteten Verhaltensänderungen sind konsistent mit dem klinischen Bild erheblicher Beschwerden und Schmerzen. N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid in Dosierungen von 3, 10, und 30 mg/kg normalisiert die Blasenfunktion dosisabhängig.

Patentansprüche

- 5 1. Verwendung des Arzneimittelwirkstoffs N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid oder eines seiner pharmakologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen der Blase.
- 10 2. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid oder einem der physiologisch unbedenklichen Salze zur Behandlung von Erkrankungen der Blase.
- 15 3. Verwendung des Arzneimittelwirkstoffs N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid oder eines seiner pharmakologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der Reizblase.
- 20 4. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens N-Methyl-N-[(1S)-1-phenyl-2-((3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-ethyl]-2,2-diphenyl-acetamid oder einem der physiologisch unbedenklichen Salze zur Behandlung und/oder Prophylaxe der Reizblase.
- 25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/02756

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K31/40 A61P13/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, SCISEARCH, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 569 802 A (MERCK PATENT GMBH) 18 November 1993 (1993-11-18)	2,4
Y	page 3, line 1-21 claims 2,7	1
Y	US 5 965 701 A (JUNIEU JEAN LOUIS ET AL) 12 October 1999 (1999-10-12) column 1, line 1-8 - line 35-67 column 2, line 14-30	1
A	SHELDON R.J. ET AL: "mu Receptor mediated inhibition of rat urinary bladder motility: differential antagonism by kappa agonists" PROC. WEST. PHARMACOL. SOC., vol. 30, 1987, pages 357-360, XP001087903 page 360	3
	--- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 July 2002

Date of mailing of the international search report

29/07/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Brunnauer, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/02756

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>SOULARD, C. ET AL: "Differential effects of mu. and kappa. opioid agonists on urinary bladder motility in conscious rats"</p> <p>ADV. BIOSCI. (OXFORD) (1989), 75(Prog. OPIOID RES.), 583-6 ,</p> <p>XP001084330</p> <p>abstract</p> <p>-----</p>	3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/02756

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0569802	A	18-11-1993	DE 4215213 A1	11-11-1993
			AT 168368 T	15-08-1998
			AU 3834193 A	11-11-1993
			BR 1100581 A3	01-08-2000
			CA 2095797 A1	10-11-1993
			CN 1079219 A ,B	08-12-1993
			CZ 9300823 A3	16-02-1994
			DE 59308763 D1	20-08-1998
			DK 569802 T3	19-04-1999
			EP 0569802 A1	18-11-1993
			ES 2121030 T3	16-11-1998
			HK 1011990 A1	24-03-2000
			HU 70172 A2	28-09-1995
			JP 3210771 B2	17-09-2001
			JP 6049022 A	22-02-1994
			NO 931681 A ,B,	10-11-1993
			PL 298845 A1	10-01-1994
			RU 2125041 C1	20-01-1999
			SK 46893 A3	06-04-1994
			US 5532266 A	02-07-1996
			ZA 9303222 A	08-12-1993
US 5965701	A	12-10-1999	AU 747806 B2	23-05-2002
			AU 1940299 A	12-07-1999
			BR 9814499 A	10-10-2000
			CA 2315878 A1	01-07-1999
			CN 1283201 T	07-02-2001
			EE 200000370 A	15-10-2001
			EP 1042359 A1	11-10-2000
			HR 20000415 A1	31-12-2000
			HU 0100626 A2	28-08-2001
			JP 2001526295 T	18-12-2001
			NO 20003245 A	23-08-2000
			NZ 505183 A	28-09-2001
			PL 341308 A1	09-04-2001
			SK 9602000 A3	18-01-2001
			TR 200001985 T2	21-11-2000
			WO 9932510 A1	01-07-1999
			ZA 9811801 A	22-06-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/02756

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K31/40 A61P13/10

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, SCISEARCH, EMBASE, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 569 802 A (MERCK PATENT GMBH) 18. November 1993 (1993-11-18)	2,4
Y	Seite 3, Zeile 1-21 Ansprüche 2,7	1
Y	US 5 965 701 A (JUNIE JEAN LOUIS ET AL) 12. Oktober 1999 (1999-10-12) Spalte 1, Zeile 1-8 - Zeile 35-67 Spalte 2, Zeile 14-30	1
A	SHELDON R.J. ET AL: "mu Receptor mediated inhibition of rat urinary bladder motility: differential antagonism by kappa agonists" PROC. WEST. PHARMACOL. SOC., Bd. 30, 1987, Seiten 357-360, XP001087903 Seite 360	3
	--- -/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

17. Juli 2002

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

29/07/2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Brunnauer, H

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/02756

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
A	<p>SOULARD, C. ET AL: "Differential effects of mu. and kappa. opioid agonists on urinary bladder motility in conscious rats"</p> <p>ADV. BIOSCI. (OXFORD) (1989), 75(PROG. OPIOID RES.), 583-6 ,</p> <p>XP001084330</p> <p>Zusammenfassung -----</p>	3

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/02756

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0569802 A	18-11-1993	DE 4215213 A1	11-11-1993
		AT 168368 T	15-08-1998
		AU 3834193 A	11-11-1993
		BR 1100581 A3	01-08-2000
		CA 2095797 A1	10-11-1993
		CN 1079219 A ,B	08-12-1993
		CZ 9300823 A3	16-02-1994
		DE 59308763 D1	20-08-1998
		DK 569802 T3	19-04-1999
		EP 0569802 A1	18-11-1993
		ES 2121030 T3	16-11-1998
		HK 1011990 A1	24-03-2000
		HU 70172 A2	28-09-1995
		JP 3210771 B2	17-09-2001
		JP 6049022 A	22-02-1994
		NO 931681 A ,B,	10-11-1993
		PL 298845 A1	10-01-1994
		RU 2125041 C1	20-01-1999
		SK 46893 A3	06-04-1994
		US 5532266 A	02-07-1996
		ZA 9303222 A	08-12-1993
US 5965701 A	12-10-1999	AU 747806 B2	23-05-2002
		AU 1940299 A	12-07-1999
		BR 9814499 A	10-10-2000
		CA 2315878 A1	01-07-1999
		CN 1283201 T	07-02-2001
		EE 200000370 A	15-10-2001
		EP 1042359 A1	11-10-2000
		HR 20000415 A1	31-12-2000
		HU 0100626 A2	28-08-2001
		JP 2001526295 T	18-12-2001
		NO 20003245 A	23-08-2000
		NZ 505183 A	28-09-2001
		PL 341308 A1	09-04-2001
		SK 9602000 A3	18-01-2001
		TR 200001985 T2	21-11-2000
		WO 9932510 A1	01-07-1999
		ZA 9811801 A	22-06-1999